

Rationel FARMAKOTERAPI

Angiotensin II antagonister: Sjældent indiceret



Der er i Danmark markedsført seks angiotensin II receptor antagonister: Candesartan (Atacand), eprosartan (Teveten), irbesartan (Aprovel), losartan (Cozaar), telmisartan (Micardis) og valsartan (Diovan). Om end der er mindre, klinisk ubetydelige forskelle i præparaternes farmakokinetik og -dynamik, må disse – anvendt i ækvieffektive doser – betragtes som særdeles analoge.

Virkningsmekanisme

Aktivering af renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS) spiller en væsentlig rolle i patofysiologien bag hypertension og hjerteinsufficiens. Renin frisættes fra nyrerne, og spalter plasma peptidet angiotensinogen til angiotensin I. Sidstnævnte omdannes til det biologisk aktive angiotensin II via enzymet *angiotensin converting enzyme* (ACE), som hidtil har været målet for farmakologisk påvirkning af RAAS. Angiotensin II udøver sine biologiske effekter via binding til specifikke receptorer (AT₁ og AT₂). Alle markedsførte præparater er selektive AT₁-receptor antagonister.

Farmakokinetik

Præparaterne administreres peroralt én gang dagligt. Alle præparaterne kan tages sammen med føde, om end absorptionen af valsartan og eprosartan herved nedsættes, uden dette dog ændrer deres kliniske effekt. Halveringstiderne varierer mellem 2 og 24 timer. Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre og patienter med lettere til mode-

rat lever- eller nyreinsufficiens, dog anbefales laveste dosis som initialdosis hos disse.

Interaktioner

Der er få rapporterede lægemiddelinteraktioner. Telmisartan medfører ca. 20% stigning i S-digoxin, hvorfor dette evt. kan monitoreres ved samtidig behandling. Interaktionen er ikke påvist for de øvrige præparater. Ud fra teoretiske betragtninger forventes samtidig behandling med angiotensin II antagonisterne og kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud at kunne medføre stigning i S-kalium, ligesom eliminationen af lithium forventes nedsat. Disse interaktioner er imidlertid ikke rapporteret.

Bivirkninger

I kliniske undersøgelser udviser præparaterne generelt bivirkninger på placeboniveau. Gastrointestinale bivirkninger inkl. blødning er rapporteret for telmisartan, særligt hos patienter med kendt gastrointestinal lidelse. Symptomgivende hypotension kan især ses hos salt- og volumendepleterede patienter, men »første dosis« hypotension ses sjældent. Der er ingen »rebound hypertension« ved pludselig seponering. Reversibel nyrefunktionsnedsættelse med stigning i S-kreatinin og S-kalium forventes at kunne forekomme hos patienter, som i forvejen har reduceret nyrefunktion. Angioødem og andre allergiske manifestationer forekommer sjældent. I modsætning til

APRIL 2000

**Angiotensin II antagonister:
Sjældent indiceret 1**

Perikon:

Alvorlige interaktioner 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.dkma.dk>

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

behandling med ACE-inhibitorer forekommer hoste med samme frekvens som ved placebo.

Kontraindikationer og forsigtighedsregler

Præparaterne er alle kontraindiceret ved graviditet, og behandlingen bør ophøre, så snart graviditeten erkendes. Udskillelsen i modermælken kendes ikke. Patienter med svær nyre- og leverfunktionsnedsættelse samt patienter med nyrearteriestenose bør heller ikke behandles. Forsigtighed skal udvises ved behandling af patienter med lettere og moderat nyre- og leverfunktionsnedsættelse samt hos patienter med risiko for hyperkaliæmi. Behandling af patienter med svær hjertheinsufficiens kan muligvis medføre svigtende nyrefunktion, og sikkerheden ved behandling af denne patientgruppe er endnu ikke klarlagt.

Anvendelse ved hjertheinsufficiens
ACE-inhibitorer og loop-diuretika, oftest i kombination med β -blokkere og eventuelt digoxin, betragtes aktuelt som standardbehandlingen af patienter med selv lettere grader af hjertheinsufficiens. Både ACE-inhibitorer alene og i kombination med β -blokkere har i flere store kontrollerede undersøgelser vist at bedre såvel morbiditet og livskvalitet som mortalitet hos patienter med symptomatisk hjertheinsufficiens. Digoxin påvirker ikke mortaliteten, men har symptomatisk og forebyggende effekt, hvorimod tillæg af spironolacton 25 mg dgl. er dokumenteret at kunne bedre overlevelsen med op til 30% hos patienter med svær hjertheinsufficiens.

På baggrund af kendskabet til den centrale betydning af RAAS i

patofysiologien bag hjertheinsufficiens og ovenstående veldokumenterede effekt af ACE-inhibitorerne synes det nærliggende at forvente samme gunstige effekt af angiotensin II antagonisterne. Flere undersøgelser med enten angiotensin II antagonist alene eller som tillæg til ACE-inhibitor behandling har kunnet dokumentere gunstige virkninger på hæmodynamik, symptomer og neuroendokrine parametre hos patienter med hjertheinsufficiens, hvorimod undersøgelser med mortalitet som det primære endepunkt indtil videre har manglet. En undersøgelse over 48 uger (ELITE I) af losartan 50 mg $\times$ 1 versus captopril 50 mg $\times$ 3 hos patienter over 65 år med moderat til svær hjertheinsufficiens (n = 722) viste, at losartan blev bedre tolereret og medførte færre bivirkninger, samt at mortaliteten i losartan-gruppen var mindre end i captopril-gruppen (4,8% versus 8,7%). Undersøgelsen var designet med tolerabilitet og ikke mortalitet som det primære endepunkt, hvorfor resultatet må tolkes med forsigtighed. I modsætning til dette fund står resultatet fra RESOLVD-undersøgelsen, som heller ikke var designet med mortalitet som det primære endepunkt. I denne undersøgelse sammenlignedes effekten på bl.a. venstre ventrikels funktion, symptomer og neurohormonelle parametre mellem forskellige doser af candesartan (4, 8 og 16 mg dgl.) og enalapril 10 mg $\times$ 2. Efter 43 uger var den samlede mortalitet i de tre candesartan-grupper større end i enalapril-gruppen (6,1% versus 3,7%), dog uden at forskellen var statistisk signifikant.

På baggrund af disse modstridende resultater og den generelle mangel på kontrollerede mortali-

tetsstudier er der inden for de seneste år påbegyndt fem store kliniske undersøgelser af angiotensin II antagonisterne. Undersøgelserne vil i alt omfatte mere end 30.000 patienter med hjertheinsufficiens eller dysfunktionerende venstre ventrikel efter AMI, og har alle mortalitet uanset årsag som det primære endepunkt.

Den aktuelle farmakoterapi ved behandling af hjertheinsufficiens hviler på solide videnskabelige undersøgelser med mortalitet som endepunkt. Angiotensin II antagonisternes effekt på mortaliteten er indtil videre uafklaret, og resultaterne af ovennævnte undersøgelser må afventes. Indtil da bør behandlingen af hjertheinsufficiens med angiotensin II antagonist begrænses til patienter, som ikke har tålt behandlingen med ACE-inhibitorer.

Anvendelse ved hypertension

Alle angiotensin II antagonist nedsætter blodtrykket dosisrelateret uden at påvirke hjertefrekvensen. Effekten er uafhængig af køn, alder eller race. Angiotensin II antagonisterne har relativt flade dosis-response kurver, dvs. store dosisøgninger giver som regel kun en lille yderligere effekt, og de fleste patienter, der responderer på disse midler, kan behandles sufficient med de i Tabel 1 anførte doser. Den blodtryksnedsættende effekt synes af samme størrelsesorden for de 6 markedsførte midler og også sammenlignelig med, hvad der kan opnås med andre antihypertensiva som thiazider, β -blokkere, calcium-antagonister og ACE-inhibitorer. Der findes i øjeblikket ingen undersøgelser, der viser en gunstig virkning på andet end selve blodtrykket, dvs. der findes ingen

undersøgelser, der viser en gavnlig effekt på sygelighed eller mortalitet. Dette skyldes formentlig stof-fernes korte udviklingstid, men står i kontrast til de fleste andre antihypertensiva, hvor der specielt for thiazider og β -blokkere er faste beviser for en reel gavnlig virkning på sygelighed og død.

Der er kun få undersøgelser over angiotensin II antagonisternes virkningsvarighed, men de synes at give en acceptabel døgndækkende blodtryksreduktion ved dosering kun én gang daglig.

Ved manglende antihypertensiv effekt ved behandling med en angiotensin II antagonist, dvs. hos ca. 50% af patienterne, kan enten for-

søges et andet præparat (hvilket allerede skulle være gjort), eller der kan adderes en lille dosis thiazid. Flere undersøgelser har vist, at der herved som regel kan opnås en yderligere blodtryksnedsættende virkning – ganske som ved kombination af ACE-inhibitorer og diuretika. Der er kun få undersøgelser af kombination med andre antihypertensiva, specielt kan der ikke forventes yderligere effekt ved kombination med ACE-inhibitorer.

Konklusion

Angiotensin II antagonisterne er en gruppe farmakologisk interessante lægemidler, der svækker eller op-hæver den kardiovaskulære virk-

ning af angiotensin II, dvs. sænker blodtrykket, og reducerer aldosteronproduktionen. Alle markedsførte midler reducerer i lige stort omfang blodtrykket, men der er endnu ikke belæg for en egentlig gavnlig virkning på selve hypertensjonssygdommens følgetilstande, specielt apoplexi og død. Præliminære undersøgelser synes at vise en effekt på hjertheinsufficiens på linie med ACE-inhibitorerne, men endnu er bevismagten så svag, at midlerne kun skal anvendes på denne indikation, når ACE-inhibitorer fx fremkalder uacceptable bivirkninger som hoste og angio-ødem. Brugen ved hypertension begrænses pga. en høj pris til situationer, hvor patienten enten har bivirkninger fra næsten alle andre midler eller ikke responderer på denne behandling. Angiotensin II antagonisterne er almindeligvis ikke førstevalgspræparater.

Jens Peter Kampmann
Steffen Thirstrup
Institut for Rationel Farmakoterapi

Tabel 1. Prissammenligning af ækvieffektive antihypertensive doser for de seks markedsførte angiotensin II antagonister samt billigste calcium-antagonist, ACE-inhibitor, β -blokker og diuretika.

Indholdsstof	Dosis	Pris pr. døgn
Candesartan Atacand 8 mg; 100 stk.	8 mg $\times$ 1	6,50 kr.
Eprosartan Teveten 300 mg; 56 stk.	600 mg $\times$ 1	8,75 kr.
Irbesartan Aprovel 150 mg; 98 stk.	150 mg $\times$ 1	8,20 kr.
Losartan Cozaar 50 mg; 98 stk.	50 mg $\times$ 1	7,95 kr.
Telmisartan Micardis 40 mg; 98 stk.	40 mg $\times$ 1	6,80 kr.
Valsartan Diovan 80 mg; 98 stk.	80 mg $\times$ 1	7,85 kr.
Atenolol Atenet, Atenolol NM, Atenor, Myopax, Uniloc 100 mg; ca. 100 stk.	100 mg $\times$ 1	1,50 kr.
Bendroflumethiazid med kaliumklorid Centyl med kaliumklorid 250 stk.	1 tablet dgl.	0,95 kr.
Enalapril Aceren, Alacor, Corodil, Enadil 20 mg; 100 stk.	20 mg $\times$ 1	2,35 kr.
Felodipin Plendil parallelimporteret 5 mg; 98 stk.	5 mg $\times$ 1	4,75 kr.

Priser for perioden 20.03. – 03.04.2000.

Alle præparater er generelt tilskudsberettigede. Priser er beregnet uden tilskud.

REFERENCER

- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 2000; 355: 637-45.
- Ibsen H, Rasmussen S. Angiotensin II-receptorantagonister. Ugeskr Læg 1999; 161: 5332-6.
- McKelvie RS et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation 1999; 100: 1056-64.
- Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747-52.
- Willenheimer R et al. AT1 receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. Eur Heart J 1999; 20: 997-1008.

Perikon: Alvorlige interaktioner

Ekstrakter af perikonplanten (*hypericum perforatum*) er hyppigt anvendte midler mod tristhed og nedtrykthed. Som naturlægemidler er i Danmark registreret i alt 17 præparater, der alle har indikationen »Naturlægemiddel mod nedtrykthed, modløshed og tristhed«, hvorimod de ikke er registreret til brug ved egentlig endogen depression eller affektiv sygdom. Flere sammenlignende undersøgelser har dog vist, at perikons effekt ved depression næsten er på linie med tricykliske antidepressivas.

Perikons virkningmekanisme over for tristhed skyldes formentlig en påvirkning af serotoninssystemet med hæmmet genoptagelse af forskellige aminer – ligesom både de fleste tricykliske midler og SSRI-præparaterne. I overensstemmelse med denne teori har perikon også flere gange fremkaldt det såkaldte serotonin syndrom med uro, tremor og agitation.

I almindelighed er effekten af naturlægemidler ikke bevist gennem randomiserede undersøgelser, og dette er deres store ulempe. Det kan være, at de virker, men det kan også være, at de er uvirksomme – ingen ved det. En fordel har derimod været, at de anses for at have få og ufarlige bivirkninger. Faktisk er det en betingelse for registrering, at de ikke har alvorlige bivirkninger (selv om dette altså ikke skal undersøges på almindelig accepteret måde). Denne naive opfattelse må nu revideres. Der er i den seneste tid publiceret mange kasuistikker og enkelte mere systematiske undersøgelser over bl.a. perikons påvirkning af andre lægemidlers omsætning.

Hos 2 patienter på bl.a. ciclosporin efter hjertetransplantation sås efter tilføjelse af almindelige doser

perikon mere end halveret koncentration af ciclosporin og svære akutte afstødningsepisoder. Efter seponering af perikon normaliseredes serumkoncentrationen af ciclosporin. Undersøgelser på raske yngre har vist, at serumkoncentrationen af bl.a. digoxin og proteasehæmmeren indinavir stort set blev halveret under samtidig indtagelse af perikon. Effekten kommer efter nogle dage, hvilket er mest foreneligt med en induktion, dvs. en øget aktivitet af det lægemiddelmetaboliserende isozym (3A4), der omsætter mange af de nævnte lægemidler. En anden mekanisme, der også er i søgelyset, er induktion af det såkaldte glykoprotein-P, der bl.a. i tarmen er et transportsystem, der transporterer lægemidler ud af kroppen. Kasuistisk er ved samtidig indgift af perikon meddelt nedsat warfarin- og teofyllinkoncentration samt pletblødning som udtryk for øget omsætning og dermed mindre effekt af P-piller med etinyløstradiol og desogestrel.

Mekanismen bag påvirkningen af isozymerne er ikke endeligt klarlagt, men kan skyldes indholdet af forskellige polyfenoler og naftondiantroner, der er velkendte induktorer af leverens cytokromsystem (P-450).

De praktiske konsekvenser af disse meddelelser om perikons interaktioner er mangfoldige. Først og fremmest må patienter og læger til at revidere deres opfattelse af disse midler som i værste fald virningsløse, men i al fald uden bivirkninger. Ved optagelse af medicinanamnese og nyordination af lægemidler må naturlægemidler ikke glemmes, og patienter på anden medicin bør ikke uden videre på egen hånd addere naturlægemidler. Der kan blive tale om revi-



Tegning: Henning Anthon.

sion af indlægssedler og lignende information, og man må opfordre alle til at indberette enhver mistanke om bivirkninger ved naturlægemidler. Lægemiddelstyrelsen har allerede udsendt en pressemeddelelse om disse forhold (21/2-00).

Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi
Doris I. Stenver
Medicinsk afdeling, Lægemiddelstyrelsen

REFERENCER

- Gaster B & Holroyd J. St John's Wort for depression. Arch Int Med 2000; 160: 152-6.
Fugh-Bergman A. Herb-drug interactions Lancet 2000; 355: 134-8.
Ernst E. Second thoughts about safety at St John's wort. Lancet 1999; 354: 2014-16.
Piscitelli SC et al. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet 2000; 355: 547.
Ruschitzka F et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet 2000; 355: 548.